

Modena, 30/03/2010

Alla c.a. Componenti della Commissione del farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord
Loro Sedi

OGGETTO: Verbale riunione 23/03/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centeraro, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Sergio Maccari, Mauro Miselli, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Giovanni Bologna, Marilena Castellana, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Anna Maria Marata, Carlo Missorini, Enrico Montanari.

Sono presenti Silvia Bessi, Silvia Borghesi, Enrico Damonti, Lisa Daya, Antonia Delbue, Federica Gradellini e Anna Zuccheri in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 23 marzo alle ore 14.00 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia, con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 23 febbraio 2010

II. Valutazione della richieste di inserimento dei seguenti principi attivi:

- fentanil in formulazione transmucosale
- sugammadex
- colecalciferolo
- dabigatran
- rivaroxaban

III. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

IV. Presentazione dei dati complessivi dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica.

V. Varie ed eventuali

Prima di affrontare gli argomenti all'ordine del giorno viene comunicato ai presenti che da oggi faranno parte della Commissione del Farmaco AVEN il Dr. Angelo Benedetti in qualità di Responsabile del NOP di Piacenza e la Dr.ssa Silvia Chiesa specialista in Psichiatria dell'AUSL di Piacenza.

I. Approvazione del verbale della riunione del 23 febbraio 2010

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione della richieste di inserimento dei seguenti principi attivi:

- fentanil in formulazione transmucosale e in formulazione oromucosale **NON APPROVATO**

Actiq® 3 o 15 pastiglie per mucosa orale 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg; classe A Tab. II D; N02AB03
Effentora® 4 compresse orosolubili 100, 200, 400, 600, 800 mcg; classe A Tab. II D.

La specialità medicinale Actiq® è stata richiesta da:

- Dr. G. Musetti, U.O. 2° Anestesia e Rianimazione dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Dr.ssa M.Rocco, Terapia antalgica dell'Azienda USL Modena
- Dr.ssa R.Bertè, DH Oncologia dell'AUSL di Piacenza
- Dr.ssa G.Vasini, Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Dr. Ermanno Rondini, DH oncologia dell'ASMN di Reggio Emilia.

Le richieste, pervenute tra dicembre 2009 e gennaio 2010, sono identiche e l'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata.

Le motivazioni sono le seguenti: "Actiq rappresenta il primo esempio di farmaco studiato specificatamente per il trattamento del Dolore Episodico Intenso. Associa alla elevata potenza analgesica la rapidità d'azione garantita dalla via di somministrazione transmucosale...". [...] "consente di identificare la dose corretta che permetta al paziente di gestire in autonomia l'eventuale comparsa di episodi di riacutizzazione del dolore".

La specialità medicinale Effentora® è stata richiesta da:

- Dr. D. Dini, U.O. Ter.Palliative ed Hospice COM dell'Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
- Dr. G. Musetti, U.O. 2° Anestesia e Rianimazione dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord – Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Nelle richieste, pervenute tra febbraio e marzo 2010, l'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata.

Note della Segreteria Scientifica:

Fentanil è un oppioide sintetico, agonista puro dei recettori μ , disponibile in commercio nella formulazione transmucosale o orosolubile nelle specialità medicinali oggetto della valutazione; tale formulazione è già presente in PTR e a livello AVEN è presente solo nel PT di Piacenza (Actiq®).

Le caratteristiche delle due specialità medicinali sono riportate di seguito:

Nome	ACTIQ® (Dompè) ¹	EFFENTORA® (Cefalon) ²
Formulazione e dosaggi	3 o 15 pastiglie per mucosa orale 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg	4 compresse orosolubili 100, 200, 400, 600, 800 mcg
Indicazioni registrate	Trattamento dei picchi di dolore acuto in pazienti già in terapia con un oppioide per il dolore cronico da cancro.	Nelle esacerbazioni transitorie di dolore (Breakthrough pain o Dolore episodico intenso) negli adulti oncologici, già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Per "esacerbazione transitoria di dolore" o "dolore episodico intenso" si intende un'esacerbazione temporanea del dolore che si aggiunge a un dolore di base persistente controllato con un altro medicinale.
Classe SSN	A, Tab. II D	A, Tab. II D
Autorizzazione all'immissione in commercio	mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia il 01/12/04	Centralizzata EMEA (04/04/2008)
Modalità di somministrazione	La pastiglia va messa in bocca e non masticata, appoggiata contro la guancia, e poi mossa all'interno della bocca servendosi dell'apposito applicatore.	La compressa va collocata immediatamente nella parte superiore della bocca La compressa si scioglie in 14 – 25 minuti. Non deve essere succhiata, masticata o ingerita. La forma farmaceutica in cpr oromucosali si basa sulla tecnologia Oravescent® e usa una reazione effervescente.

Posologia: per entrambe le specialità la dose efficace deve essere titolata a partire dal dosaggio più basso fino ad ottenere una dose che offra adeguata analgesia. Negli studi clinici infatti non è stato possibile prevedere la dose ottimale di Actiq® o Effentora® per il dolore episodico intenso, sulla base della dose giornaliera di mantenimento dell'oppioide.

Il Dolore Episodico Intenso (DEI) o Breakthrough Pain è un dolore che si manifesta dal 19% al 95% dei pazienti oncologici che presentano un dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi.

Per quanto riguarda la terapia del DEI i principi attivi oppioidi già presenti nei PTP dell'AVEN sono:

- morfina orale a rilascio immediato (Oramorph® sol. orale/sciroppo e cont. monodose)
- morfina parenterale.

Il costo di una pastiglia di Actiq® e di una compressa di Effentora® è di circa 9 € (calcolato sulla base del prezzo al pubblico) e di 6,45 € se si considera il prezzo ex-factory qualunque sia il dosaggio considerato, mentre il costo di 10 mg – 100 mg di morfina nella specialità medicinale Oramorph® è di 0,42 € - 2,5 € (prezzo al pubblico) e di 0,19 € - 1,9 € (considerando i prezzi ottenuti con la Gara Farmaci aggiudicata da Intercent-ER nel 2009).

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica è stata condotta impiegando le banche dati Medline e Cochrane Library.

Per quanto riguarda la specialità medicinale Actiq® è stata reperita una revisione sistematica Cochrane del 2006 che aveva l'obiettivo di valutare le evidenze alla base dell'impiego degli oppioidi nella gestione del breakthrough pain in pazienti oncologici.³

La revisione ha incluso 4 RCT (in totale 393 pazienti) di confronto tra fentanil transmucosale (OTFC - nella specialità Actiq®) e placebo o confronto attivo (fentanil transmucosale o morfina orale).

In sintesi le caratteristiche ed i risultati dei 4 RCT inclusi sono le seguenti:

- 2 RCT^{4,5} (129 pz totali) con l'obiettivo di ricercare la dose ottimale; nei due studi il dosaggio efficace (\pm SD) di OTFC è stato di 587 (\pm 335 mcg) e 640 (\pm 374 mcg). Principali risultati: non è stato possibile rilevare alcuna relazione tra il dosaggio ottimale di fentanil transmucosale e la dose giornaliera di oppioidi orali o transdermici utilizzati per la terapia di base.
- 1 RCT⁶ di confronto tra fentanil transmucosale e placebo: sono stati arruolati 130 pazienti durante la fase di titolazione e 92 pazienti nella seconda fase di valutazione dell'efficacia verso placebo.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Endpoint primario dello studio: valutazione del dolore attraverso diversi parametri (cambiamenti intensità del dolore, sollievo dal dolore, necessità di ricorrere ad ulteriore rescue therapy). Principali risultati: in generale tutti i parametri valutati hanno dimostrato la superiorità di OTFC rispetto al placebo in termini di efficacia analgesica.

- 1 RCT⁷ di confronto tra fentanil transmucosale e morfina orale: nella fase di titolazione della dose sono stati arruolati 134 pazienti che, nonostante un trattamento stabile con oppiacei a dose fissa (corrispondenti a 60-100 mg di morfina o 50-300 mcg/ora di fentanil transdermico), manifestavano da 1 a 4 picchi di dolore acuto al giorno, ben controllati con somministrazioni aggiuntive (15-60 mg) di morfina orale a pronto rilascio. Una volta definita la dose ottimale, 93 pazienti sono stati randomizzati a ricevere OTFC o morfina per un massimo di 14 giorni. Principali risultati: in ogni paziente sono stati trattati 10 episodi dolorosi. Il dolore è stato misurato ogni 15 minuti per un'ora, utilizzando una scala numerica da 0 a 10.

In un periodo di 14 giorni, il fentanil (dose media 811 mcg) ha mostrato una maggiore efficacia analgesica già dopo 15 minuti rispetto alla morfina (somministrata alla dose media di 31 mg per episodio), con il 42% dei pazienti che hanno ridotto di almeno un terzo l'intensità del dolore (rispetto al 32% con la morfina).

Gli autori della revisione sistematica concludono che l'impiego dell'OTFC rappresenta un trattamento efficace nella gestione del DEI, ma sottolineano lo scarso numero di RCT disponibili in questo ambito clinico ed il fatto che non sono stati eseguiti studi con altri oppioidi per valutarne l'efficacia nel Breakthrough Pain (la revisione è del 2006). Pertanto data l'importanza dell'argomento, sarebbe auspicabile e necessario avere a disposizione un maggior numero di studi.

La ricerca bibliografica condotta per cercare altri studi pubblicati dopo il 2006 (anno di pubblicazione della revisione Cochrane sopradescritta) non ha consentito di trovare alcun nuovo RCT per il farmaco Actiq®.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, dai risultati degli studi è difficile riuscire ad attribuire eventi avversi in quanto tutti i pazienti trattati ricevevano già oppioidi per il trattamento del dolore cronico ed erano quindi già stati selezionati ed eliminati i pazienti con eventi avversi maggiori. Gli effetti indesiderati segnalati sono simili a quelli degli altri oppioidi (sedazione, nausea, costipazione e vertigini).

Per la specialità medicinale Effentora®, la ricerca bibliografica e l'EPAR⁸ hanno messo in evidenza che sono disponibili, oltre a numerosi studi di farmacocinetica (tra cui uno di confronto tra le due formulazioni disponibili Actiq ed Effentora), due RCT verso placebo.^{9,10}

Gli studi, dal disegno molto simile, sono caratterizzati da due fasi: la fase di titolazione in aperto (248 pz totali) e la fase di terapia in doppio cieco (150 pz totali).

La dose efficace è stata 100, 200 o 400 mcg per il 31% dei pazienti (78/248 pz) e 600 o 800 mcg per il 36% dei pazienti (89/248 pz).

In entrambi gli studi fentanil transmucosale ha dimostrato una maggiore efficacia analgesica rispetto al placebo. L'analisi del profilo di sicurezza riportata nell'EPAR è stata condotta su un totale di 358 pazienti affetti da cancro e 740 pazienti non affetti da patologia tumorale; in sintesi:

- circa il 10% degli eventi avversi segnalati nel corso degli studi è correlato al farmaco
- gli effetti indesiderati segnalati sono simili a quelli degli oppioidi (sedazione, nausea, costipazione e vertigini).

Discussione:

I presenti sottolineano l'importanza del trattamento del Dolore Episodico Intenso nei pazienti oncologici.

La strategia terapeutica del dolore oncologico dovrebbe sempre prevedere, oltre alla terapia di base, la gestione degli eventuali episodi di DEI (rescue therapy o terapia di salvataggio).

Secondo le Linee Guida AIOM "Terapia del Dolore in Oncologia" pubblicate nel 2009, il farmaco di riferimento per il quale sono disponibili le maggiori evidenze è la morfina a rilascio immediato.¹¹

In questo ambito clinico, le LG mettono in evidenza anche il ruolo del fentanil nelle formulazioni a rilascio immediato come la via di somministrazione transmucosale, ma anche lo spray nasale ed il polimero bioerodibile che non sono attualmente in commercio in Italia.

Per le LG AIOM l'impiego di fentanil transmucosale nella gestione del DEI deve essere preso in considerazione: si tratta di una raccomandazione positiva forte, che però si basa esclusivamente sui risultati derivanti dalla revisione Cochrane per la specialità medicinale Actiq® e dai 2 RCT verso placebo disponibili per la specialità medicinale Effentora® sopradescritti.

D'altra parte i presenti concordano con le conclusioni degli autori della revisione Cochrane, ovvero che data l'importanza della gestione del DEI i dati disponibili sono molto scarsi. Esiste infatti un unico RCT di confronto verso morfina di dimensioni ridotte, in cui è stata impiegata la specialità medicinale Actiq®: tale studio non consente di trarre conclusioni definitive sull'efficacia del fentanil transmucosale in questo ambito clinico.

Le formulazioni transmucosali o oromucosali potrebbero pertanto essere impiegate per il trattamento del DEI in pazienti selezionati che non possono assumere oppiacei per via orale o ev/im.

Occorre infine sottolineare che tali formulazioni sono impiegate soprattutto nella gestione del DEI al domicilio del paziente e non durante il ricovero, durante il quale il farmaco di riferimento rimane la morfina.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

alla luce delle considerazioni sopraesposte, sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN fentanil in formulazione transmucosale e oromucosale (Actiq® e Effentora®).

Viene comunque sottolineata l'importanza della gestione del dolore oncologico e quindi anche del trattamento del Dolore Episodico Intenso: si raccomanda pertanto di favorire l'impiego dei farmaci oppioidi in tale ambito clinico tenendo conto delle osservazioni scaturite dalla discussione ed espresse in questo verbale.

Bibliografia:

1. Actiq. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Effentora. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Zeppetella G, et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004311 DOI:10.1002/14651858.CD004311
4. Christie JM, et al. *J Clin Oncol* 1998;16 (10): 3238 - 45
5. Farrar JT, et al. *J Nation Cancer Inst* 1998;90(8): 611 - 616
6. Portenoy RK et al. *Pain* 1999;79 (2-3): 303-12
7. Coluzzi PH et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2): 123-30
8. EPAR Effentora 2008
9. Portenoy RK et al. *Clin J Pain* 2006; 22: 805 - 811
10. Slatkin NE et al. *J Support Oncol* 2007; 5: 327 - 334
11. Linee Guida AIOM Terapia del Dolore in Oncologia 2009 (disponibili al sito: <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Terapia+del+dolore+in+Oncologia/1,3494,0,>)

- sugammadex **APPROVATO**

- rocuronio e vecuronio **APPROVATI**

Bridion® 10 fiale da 2 o 5 ml (100mg/ml), classe H OSP; V03AB35

Le due richieste sono state inviate da:

- Dr. ssa Raffaella Troglio, U.O. II Anestesia e Rianimazione dell'Az. Ospedaliero Universitaria di Parma
- Dr. Vincenzo Indrizzi, U.O. Anestesia e Rianimazione 2 dell'Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena;
- Dr.ssa Elisabetta Bertellin, U.O. Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Ramazzini di Carpi dell'AUSL di Modena;
- Dr. Marco Rambaldi, U.O. Anestesia e Rianimazione del NOCSAE dell'AUSL di Modena.

Le richieste sono pervenute a gennaio 2010 e l'indicazione proposta dai richiedenti corrisponde all'indicazione registrata "antagonismo da ogni profondità di blocco neuromuscolare indotto da rocuronio/vecuronio".

Le motivazioni alla base delle richieste sono le seguenti: "Antagonista specifico dei curari aminosteroidi. Permette di revertire qualsiasi livello di blocco neuromuscolare incapsulando il miorellassante, permettendo al paziente di riprendere la funzionalità neuromuscolare in tempi rapidissimi, in condizioni di sicurezza senza effetti collaterali e rischi di ricurarizzazione". "La rapidità d'azione lo rende utilizzabile anche per la risoluzione del blocco in caso di intubazione fallita".

Note della Segreteria Scientifica:

Sugammadex è una ciclodestrina gamma modificata; è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA nel luglio del 2008 ed è indicato "nell'antagonismo del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio o vecuronio. Per la popolazione pediatrica: sugammadex è raccomandato solo per l'antagonismo di routine del blocco indotto da rocuronio in bambini e adolescenti".¹

In Italia è in commercio dalla fine dello scorso anno (S.O. n° 205, GU del 10/11/2009).

Posologia: la somministrazione avviene tramite iniezione singola di un bolo ev. La dose standard è di 2 - 4 mg/kg, a seconda dell'effetto prodotto dal miorellassante sulla muscolatura; per il recupero rapido si devono invece impiegare 16 mg/kg. L'uso di tale dose è previsto solo in un numero limitato di casi (meno dell'1%). Nella popolazione pediatrica (bambini e adolescenti) la dose raccomandata è di 2 mg/kg.

Non è raccomandato nei bambini e adolescenti per il recupero dopo l'uso del vecuronio, non deve essere utilizzato per l'inversione del blocco indotta da miorellassanti diversi da rocuronio e vecuronio; non è inoltre raccomandato nei bambini al di sotto dei due anni di età.¹

Sugammadex genera un complesso con i bloccanti neuromuscolari rocuronio e vecuronio presenti nel plasma, riducendo la quantità di farmaco in grado di legarsi ai recettori nicotinici sulla giunzione neuromuscolare e determinando una inversione del blocco neuromuscolare.

L'emivita negli adulti è di 1,8 ore; viene escreto per via urinaria (96%) in forma inalterata sia come complesso che come farmaco libero.¹

I bloccanti neuromuscolari (NMBA) sono miorellassanti che bloccano specificamente le giunzioni neuromuscolari e vengono utilizzati di norma durante l'anestesia generale per facilitare le operazioni chirurgiche e l'intubazione.

Sulla base del loro meccanismo d'azione, gli NMBA vengono distinti in depolarizzanti (es. succinilcolina) e non depolarizzanti (ad es. atracurio, vecuronio, rocuronio, cisatracurio e mivacurio).

Gli NMBA disponibili in tutti i PTP dell'AVEN sono succinilcolina, cisatracurio, atracurio, mivacurio; mentre rocuronio è presente solo nei PTP di Parma e Piacenza e vecuronio solo nei PTP di Modena e Parma. Inizialmente

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

nella riunione del 26/01/2010 era stato deciso di far valutare i principi attivi vecuronio e rocuronio dal gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci anestesiolgici.

La succinilcolina (*Midarine® 100mg fl*) è un bloccante neuromuscolare ad azione rapida (esordio 30 – 60 sec) e di breve durata (8 – 12 minuti) che consente inoltre di ottenere un blocco neuromuscolare profondo. Agisce mimando l'acetilcolina, il neurotrasmettitore naturale che determina l'attivazione della placca neuromuscolare innescando il meccanismo di contrazione delle fibre muscolari. E' utilizzato in anestesia come miorelaxante per facilitare l'intubazione endotracheale, la ventilazione meccanica ed una vasta gamma di manovre chirurgiche ed ostetriche. Non può essere antagonizzato, il recupero è spontaneo. E' ad oggi il curaro di scelta per l'induzione rapida e in caso di intubazione difficile.²

Può determinare fascicolazioni e tra i principali eventi avversi gravi in letteratura sono descritti iperpotassiemia, ipertermia maligna, aritmie cardiache, aumento della pressione intracranica, aumento della pressione endoculare e dolori muscolari.

I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, invece, agiscono bloccando i recettori dell'acetilcolina.

Fino ad ora, nella pratica clinica, per antagonizzarne gli effetti sono stati utilizzati farmaci anticolinesterasici ed in particolare la neostigmina (*Prostigmina®* e *Intrastigmina®* 0.5mg 1ml). La neostigmina agisce indirettamente ed i principali effetti collaterali sono bradicardia, ipotensione, scialorrea, broncospasmo, nausea e vomito.

Il prezzo ex factory di sugammadex (*Bridion®*) nella confezione da 10 flaconi da 2 ml (200 mg) è di 819.95€ e nella confezione da 10 flaconi da 5 ml (500mg) è di 2.049,85€. Il costo al mg è di circa 0.45 €.

Per quanto riguarda i costi è stata predisposta la seguente tabella di confronto:

p.a.	Costo di un mg (IVA inclusa)	Costo fiala (IVA inclusa)	Dosaggio per un paziente di 70 kg di peso corporeo
Succinilcolina (Midarine fl 100mg 2ml)	0.0023 € (prezzo ospedaliero)	0.23 € (prezzo ospedaliero)	1 mg/kg (1 fl) (Lee 2007)
Neostigmina (Intrastigmina fl 0.5mg 1ml)	0.065 € (prezzo ospedaliero)	0.13 € (prezzo ospedaliero)	50-70 µg/kg (7 – 10 fiale) (Blobner '07, Flockton '08)
Sugammadex (Bridion fl 200mg 2 ml - 500mg 5ml)	0.45 € (prezzo ex factory)	90 € - 225 € (prezzo ex factory)	2 - 16mg/kg (1 fl 200 mg - 2 fl 500 mg)

Per quanto riguarda gli NMBA non depolarizzanti, in particolare rocuronio e vecuronio sui quali sugammadex agisce possono essere effettuate le seguenti considerazioni:

- rocuronio ha recentemente perso il brevetto ed il costo di una fiala da 50 mg è di circa 2,80 € (calcolato sulla base del prezzo ospedaliero IVA inclusa); il costo per paziente varia da 2,8 a 5,6 €;
- vecuronio: il costo di una fiala da 10 mg è di circa 4,63 €, che corrisponde anche al costo per paziente.

Analisi delle evidenze disponibili:

Prima di approfondire l'analisi degli studi clinici disponibili, occorre descrivere le modalità strumentali con cui avviene il monitoraggio della funzione neuromuscolare quando vengono impiegati gli NMBA.

Tra le metodologie disponibili, si riportano le due più impiegate negli studi clinici:

- **TOF (Train of Four)** basata su misurazioni del libero movimento del pollice. Vengono somministrati 4 stimoli (2Hz ogni 0.5sec) ad un nervo motorio periferico (es. adduttore del pollice). Si considera:

- risposta normale (nessun blocco) quando compaiono 4 contrazioni di uguale entità (T1=T2=T3=T4);
- blocco del 90-95% quando si manifesta una sola contrazione (T1);
- blocco residuo del 60-85% in caso di ricomparsa della 4° risposta (T4).
- completo recupero neuromuscolare cioè adeguata respirazione spontanea quando T4/T1 è circa 0.9.

- **PTC (post tetanic count)** permette di valutare il blocco neuromuscolare residuo quando non ci sia una risposta TOF; si inizia con stimolazioni ad una frequenza di 1 Hz per 15 sec. In assenza di risposte si somministra una stimolazione tetanica (50 Hz per 5 sec); dopo 3 secondi di pausa le stimolazioni riprendono ad una frequenza di 1 Hz per 15 sec. Il display visualizza il numero delle risposte rilevate.

La ricerca bibliografica è stata condotta impiegando le banche dati Medline e Cochrane Library; è inoltre disponibile l'EPAR.

Gli studi inclusi nell'EPAR sono 29 (1.833 pazienti totali) di cui 7 di fase I, 17 di fase II (866 pazienti), 5 di fase III (821 pazienti). In questi RCT sugammadex è stato confrontato verso neostigmina (3 RCT) o verso succinilcolina (1 RCT).³

Vengono di seguito presentati gli studi di fase III in cui è stato studiato l'antagonismo del blocco neuromuscolare a diversi livelli di profondità: moderato (alla ricomparsa di T2), profondo (con 1 - 2 PTC o a 15 minuti) oppure d'emergenza.

Blocco moderato alla ricomparsa di T2 (2 RCT): nel primo RCT (96 pz) dopo l'ultima dose di rocuronio o vecuronio, alla ricomparsa di T2 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere sugammadex (2 mg/kg) o

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

neostigmina (50 mcg/kg). Nel gruppo rocuronio, il rapporto T4/T1 di 0,9 (endpoint primario) è stato raggiunto più rapidamente con sugammadex che con neostigmina (1,4 vs 17,6 minuti) così come nel gruppo vecuronio (2,1 vs 18,9 minuti) e tali differenze sono statisticamente significative.

Nel secondo studio, alla ricomparsa del T2, ai pazienti precedentemente trattati con rocuronio (34 pz) è stata somministrata una dose di sugammadex (2 mg/kg), a quelli trattati con cisatracurio (39 pz) una dose di neostigmina (50 mcg/kg). L'inversione del blocco è risultata significativamente più rapida con sugammadex con una mediana per il raggiungimento dell'endpoint di 1,9 minuti contro 7,2 minuti con neostigmina.

Blocco profondo con 1 - 2 PTC o a 15 min (1 RCT): dopo l'ultima dose di rocuronio o vecuronio, ad una PTC di 1-2, i pazienti sono stati randomizzati a 4 gruppi di trattamento: rocuronio/sugammadex (4 mg/kg) o rocuronio/neostigmina (70 mcg/kg) oppure vecuronio/sugammadex (4 mg/kg) o vecuronio/neostigmina (70 mcg/kg). Nel gruppo rocuronio, il rapporto T4/T1 di 0,9 è stato raggiunto nel tempo mediano di 2,7 minuti con sugammadex (37 pz) e di 49 minuti con neostigmina (38 pz); nel gruppo vecuronio è stato di 3,3 minuti con sugammadex (46 pz) e di 50 minuti con neostigmina (36 pz).

Blocco d'emergenza (1 RCT): un RCT in cui è stato confrontato rocuronio verso succinilcolina. Al gruppo che assumeva rocuronio dopo 3 minuti è stato somministrato sugammadex (16 mg/kg) (110 pazienti); il gruppo trattato con succinilcolina (1 mg/kg) è stato lasciato al recupero spontaneo del blocco neuromuscolare. Il tempo di recupero sino al raggiungimento del 10% del T1 (endpoint primario) è risultato più rapido con rocuronio/sugammadex che con succinilcolina (4,2 minuti vs 7,1 minuti).

E' stata inoltre reperita una revisione sistematica Cochrane del 2009 che ha l'obiettivo di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di sugammadex nella reversione del blocco neuromuscolare indotto da NMBA non depolarizzanti e nel prevenire il blocco neuromuscolare residuo postoperatorio.⁴

Sono stati inclusi 18 RCT (1.321 pz) condotti su pazienti adulti, di confronto tra sugammadex verso placebo o confronto attivo o tra dosi diverse di sugammadex. Dei 18 RCT inclusi 7 sono studi pubblicati e 11 sono stati presentati come abstracts a congressi.

I risultati della revisione rispecchiano quelli degli RCT inclusi nell'EPAR e sopra sintetizzati; in particolare:

- nella *reversione del blocco moderato (di routine)* la trasferibilità nella pratica clinica può essere la seguente: negli studi si somministra sugammadex al T2, mentre nella pratica la reversione di routine viene effettuata più tardivamente (T3 o T4) a causa della impossibilità di neostigmina di espletare la sua azione a livelli di blocco profondo; l'utilizzo di sugammadex potrebbe quindi cambiare la pratica clinica appropriata consentendo la reversione in tempi più precoci.

- in caso di *reversione del blocco profondo* sugammadex può essere utilizzato per l'inversione del blocco profondo in un breve periodo dopo l'inizio dell'intervento (PTC 1 o 2 \geq 30 minuti dalla somministrazione di rocuronio, Schultz 2001): l'interruzione precoce dell'intervento nella pratica clinica si verifica in pochissimi casi e spesso per motivi non prevedibili (es. tumori non resecabili).

- Nella reversione del *blocco d'emergenza* non è stata studiata la reversione immediata del blocco (somministrazione di sugammadex in un periodo inferiore ai 3 minuti dalla somministrazione di rocuronio, es. in caso di impossibilità a incubare/ventilare durante l'induzione).

La revisione non ha evidenziato differenze statisticamente significative riguardo l'incidenza di eventi avversi tra sugammadex e placebo e tra sugammadex e neostigmina. I principali eventi segnalati per sugammadex sono: insufficiente profondità dell'anestesia (2-20% suzione del tubo, smorfie, movimenti, tosse), incremento dei livelli urinari di N acetil-glucosaminidasi, nausea, vomito. L'uso di sugammadex è stato associato a eventi avversi gravi nello 0.7% dei pazienti trattati (7 pazienti su 1022): prolungamento tratto QT (3 pz), broncospasmo (2 pz), ipotensione intraoperatoria (1 pz), fibrillazione atriale e insufficienza respiratoria (1 pz).

Gli autori della revisione concludono che sugammadex inverte più rapidamente il blocco neuromuscolare indotto da rocuronio rispetto a placebo e neostigmina. L'efficacia sul blocco indotto da vecuronio non può essere affermata con certezza a causa del numero molto limitato di studi disponibili.

I dosaggi di sugammadex da impiegare dipendono dalla profondità del blocco al momento della reversione: 2 mg/kg per reversione al T2, 4 mg/kg per reversione a 1 o 2 PTC e 16 mg/kg per reversione a 3 e 5 minuti dopo l'insorgenza del blocco profondo.

Discussione:

Nel corso della discussione, dalla analisi delle evidenze sono scaturite le seguenti osservazioni:

1. i risultati della letteratura analizzata hanno dimostrato che sugammadex, associato a rocuronio, consente di raggiungere un recupero più veloce della funzione neuromuscolare rispetto al recupero spontaneo associato al blocco indotto da succinilcolina. E' stata inoltre dimostrata una maggiore selettività di sugammadex per rocuronio rispetto a vecuronio; la maggior rapidità d'azione del sugammadex potrebbe indurre ad uno spostamento della prescrizione da succinilcolina a rocuronio con un notevole aumento dei costi;
2. è anche emerso che i sistemi di misurazione della reversione dal blocco usati negli studi (acceleromiografi) sono scarsamente utilizzati nella pratica clinica in cui sono più comuni i PNSs (peripheral nerve stimulators);
3. i dosaggi ottimali di sugammadex dipendono dalla profondità del blocco al momento della reversione: 2 mg/kg per reversione al T2, 4 mg/kg per reversione a 1 o 2 PTCs e 16 mg/kg per reversione a 3 e 5 minuti dopo blocco profondo;

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

4. i dati disponibili dimostrano un profilo di sicurezza sovrapponibile tra neostigmina e sugammadex; nell'inversione del blocco moderato nell'EPAR è riportato che in 4/1713 pz (0.02%) trattati con sugammadex si è avuta una ricomparsa del blocco.

Per quanto riguarda la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica e la definizione del ruolo in terapia di sugammadex, la discussione può essere sintetizzata come segue:

1. gli endpoint di efficacia (tempi di inversione del blocco) rendono difficile la traduzione dei risultati in termini di beneficio clinico per il paziente; anche gli autori della revisione Cochrane concludono che sono necessari ulteriori studi su numeri più ampi per confermare le affermazioni esplicitate (in particolare sul profilo di sicurezza) e per valutare l'effetto di sugammadex su outcome correlati al paziente, come la prevalenza di debolezza muscolare residua e altre complicanze successive al blocco neuromuscolare;
2. i presenti non concordano con il fatto che il tempo di ripresa dal blocco dopo antagonismo, endpoint primario di tutti gli RCT, sia l'unico parametro da valutare dopo decurarizzazione per escludere l'insorgenza di PORC (Post-Operative Residual Curarization) e tutti gli eventi avversi ad essa correlati e quindi ritengono tale dato insufficiente per poter sugammadex per prevenire l'insorgenza di PORC. Gli eventi avversi correlati alla PORC sono caratterizzati da mortalità e aumento della morbilità (Pedersen 1994, Shorten 1993), maggiore incidenza di disfunzione laringea e di aspirazione a TOF < 0.9 (Eriksson LI et al Anesthesiology 1997), maggiore incidenza di ipossiemia a TOF < 0.7 (60% vs 10%) (Bissinger U et al Physiol Res 2000), reintubazione (Murphy GS et al Anesth Analg 2008, Debaene B et al Anesthesiology 2003).
3. nell'antagonismo del blocco moderato, che rappresenta la situazione più frequente in sala operatoria, i presenti concordano nell'affermare che la neostigmina sia ancora il principio attivo di riferimento da impiegare in quest'ambito.
4. nella inversione blocco profondo in caso di:
 - necessità di interruzione precoce dell'anestesia (es. tumore non resecabile)
 - necessità di blocco profondo per motivi chirurgici (chirurgia ortopedica o chirurgia mininvasiva)i presenti concordano nell'affermare che sono estremamente rari i casi in cui il sugammadex non possa essere sostituito da neostigmina e che tale impiego è vantaggioso solo in termini di tempo di utilizzo della sala operatoria (ancora è da dimostrare l'eventuale vantaggio economico).

Pertanto nella pratica clinica l'impiego di sugammadex potrebbe essere riservato alle seguenti condizioni cliniche: nell'antagonismo del blocco muscolare d'emergenza in caso di intubazioni difficile (per la maggior parte prevedibili e identificabili attraverso uno score di rischio calcolato prima dell'intervento) e di induzione rapida in pazienti con controindicazioni alla succinilcolina.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte e sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN sugammadex (Bridion®) limitandone l'impiego alla seguente condizione:

nell'antagonismo del blocco muscolare d'emergenza in caso di

- intubazione difficile;
- induzione rapida in pazienti con controindicazioni alla succinilcolina (ad es. pazienti in urgenza a stomaco pieno, pazienti con iperpotassiemia, ustionati, traumi cranici, ecc...).

Sugammadex non deve essere impiegato nell'antagonismo del blocco moderato, per il quale neostigmina può essere ancora considerato il principio attivo di riferimento.

Sugammadex non deve essere impiegato nell'antagonismo del blocco profondo.

Alla luce della decisione sopraespressa, la CF AVEN decide inoltre di esprimere **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN del principio attivo **ROCURONIO** nei confronti del quale sugammadex ha dimostrato un'elevata affinità e **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN del principio attivo **VECURONIO**. La CF AVEN sottolinea l'importanza di convocare al più presto il gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci anestesiológicos in modo da definire il ruolo in terapia dei singoli principi attivi appartenenti alla classe dei curari e per attivarne il monitoraggio.

Bibliografia:

1. Bridion. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Sugammadex, IsF 12/2009
3. EPAR Bridion 2009
4. Abrishami A. et al. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007362. DOI:10.1002/14651858.CD007362.pub2.

- **colecalfiferolo** **PARERE FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

DIBASE® e TRIDELTA®, soluzione per os e/o iniettabile; A11CC05

Richiesta pervenuta nell'ottobre 2009 (a marzo 2010 è stata integrata) da:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord – Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Dr. Giulio Pioli, U.O. Geriatria – Dipartimento Neuromotorio dell'ASMN di Reggio Emilia; Dr.ssa M. Luisa Davoli, - U.O. Geriatria - Ortogeriatrics dell'ASMN di Reggio Emilia; Dr. Marchesi, Resp. Coord. Medico di II° livello Case Protette- D.C.P dell'AUSL RE.

L'indicazione proposta "Prevenzione e trattamento della carenza di Vitamina D" coincide con l'indicazione registrata; le motivazioni cliniche alla base della richiesta possono essere sintetizzate come segue:

- 1) Colecalciferolo è in grado di ripristinare livelli serici ottimali di Vitamina D;
- 2) necessità di ottimizzare i livelli di vitamina D, essenziali per il metabolismo fosfo-calcico e per l'omeostasi dell'osso;
- 3) il colecalciferolo può essere dosato nel sangue in modo affidabile;
- 4) la presenza del farmaco nel PT consentirebbe la continuità terapeutica Ospedale-Territorio.

Il richiedente ha inoltre specificato che la popolazione di pazienti trattabili con colecalciferolo corrisponde circa al 50% dei pazienti ricoverati in geriatria e all'80% dei pazienti anziani ricoverati per fratture osteoporotiche in ortopedia.

Note della Segreteria Scientifica:

Il colecalciferolo è in commercio in Italia dal 2006 con l'indicazione "Prevenzione e trattamento della carenza di Vitamina D" ed è disponibile in due specialità commerciali differenti:

Nome	DIBASE®	TRIDELTA®
Formulazioni disponibili in commercio, classe SSN e prezzo al pubblico	gocce orali 10.000 UI/ml fl 10 ml (classe SSN A): 5,70 € sol. orale 25.000 UI/2,5 ml (classe SSN A): 5,70€ sol. im os 6 fl 100.000 UI/1ml (classe SSN A): 4 € sol. im os 2 fl 300.000 UI/1ml (classe SSN A): 3,50€	forte sol. im os 3fl/2ml 200.000UI/ml (classe SSN A): 3,50€ normale sol. im os 3fl/2ml 100.000/UI/ml (classe SSN C) : 10,50 €
Posologia	<ul style="list-style-type: none"> • Gocce orali: 3-4gtt/die (pari a 750-1.000 UI) oppure 20gtt/settimana (pari a 5.000 UI) • Soluzione orale: 1ml/25.000 UI/1 volta al mese • Soluzione iniettabile/os: 100.000 UI/1ml una fiala ogni 4-sei mesi • Soluzione iniettabile/os: 300.000 UI/1ml una volta all'anno 	1 fiala da 100.000 UI ogni 2-3 settimane

Colecalciferolo non è presente in PTR.

Fonte principale di vitamina D è rappresentata dalla vitamina D3 (colecalciferolo) che viene sintetizzata dalla cute per effetto delle radiazioni solari; la parte rimanente proviene dalla dieta, sia come vitamina D2 (ergocalciferolo) presente nei vegetali sia come vitamina D3, contenuta negli alimenti di origine animale.

Le vitamine D2 e D3, prima idrossilate nel fegato a 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D), subiscono una seconda idrossilazione nel rene per formare l'1alfa,25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo) il composto biologicamente attivo. I trattamenti già disponibili nei PTP dell'AVEN e nel PTR sono:

- ergocalciferolo (presente nei PTP di Parma, Reggio Emilia e Modena): nelle sindromi da carenza di vitamina D2 (400.000UI/fl os/im 2fl/1,5ml - classe SSN A)
- calcifediolo (presente nei PTP di Parma, Reggio Emilia e Modena): osteoporosi post menopausale, osteomalacia, osteodistrofia renale, spasmofilia, ipoparatiroidismo idiopatico, rachitismi carenziali (1,5mg/10ml gtt soluz 10ml - classe SSN A)
- calcitriolo (presente in tutti i PTP): trattamento dei pazienti con osteodistrofia renale per correggere l'anormale metabolismo di calcio e fosforo (0,5mcg/30cps - classe SSN A; 0,25mcg/30cps - classe SSN A; 1mcg/ml/ev 25fl/1ml - classe SSN H; 2mcg/ml/ev 25fl/1ml - classe SSN H).

Analisi delle evidenze disponibili:

Le evidenze relative alla supplementazione della vitamina D ed alla sua correlazione con la prevenzione delle fratture ossee sono molto numerose. Sono state impiegate le banche dati Medline e Cochrane Library: la ricerca bibliografica è stata condotta non tanto allo scopo di reperire le evidenze che dimostrino l'efficacia della supplementazione della vitamina D nella prevenzione delle fratture ma soprattutto per fare emergere eventuali differenze tra le molecole disponibili per la supplementazione con vitamina D.

La ridotta esposizione alla luce solare e la scarsa assunzione di vitamina D con la dieta che si verificano prevalentemente nell'età avanzata sono tra i fattori che contribuiscono all'elevata prevalenza di livelli inadeguati di vitamina D nelle donne in postmenopausa. Altri fattori includono la riduzione, correlata con l'età, dei livelli cutanei di 7-deidrocolesterolo e la ridotta sintesi cutanea di vitamina D.³⁻⁸

Numerosi studi e revisioni sistematiche hanno dimostrato l'efficacia della supplementazione di vitamina D (700-800 UI/die) in associazione al calcio nel ridurre il rischio di fratture non vertebrali soprattutto in pazienti anziani istituzionalizzati.⁹⁻¹²

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Una revisione sistematica pubblicata nel 2009 ha confermato questi risultati: la revisione, con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'assunzione orale di vitamina D nella prevenzione delle fratture non vertebrali e delle fratture dell'anca in pazienti con età ≥ 65 anni, ha incluso 12 RCT in doppio cieco (42.279 pz, età media 78 anni, 89% donne), con follow-up di almeno un anno.¹³

La vitamina D impiegata negli studi inclusi è colecalciferolo o ergocalciferolo; la durata del trattamento è variata tra 12 e 84 mesi. Oltre a confermare l'efficacia della supplementazione di vitamina D in associazione al calcio nella prevenzione delle fratture non vertebrali, l'analisi per sottogruppi ha evidenziato una riduzione del RR del 10% con ergocalciferolo rispetto al 23% con colecalciferolo.

Gli effetti della somministrazione di vitamina D dipendono non tanto dalla dose somministrata, ma dai livelli sierici indotti di 25(OH) D: l'intervallo clinicamente utile è compreso tra 80 – 125 nmol/l.¹⁴

Negli studi disponibili sono stati usati numerosi schemi posologici con dosi di carico da 300.000 a 500.000 UI e dosi di mantenimento da 7.000 a 50.000 UI alla settimana. Nelle carenze severe è possibile ottenere un rapido ripristino dei livelli ottimali solo attraverso una dose di carico seguita da una dose di mantenimento.^{17,18,19}

La normalizzazione del PTH è generalmente molto più lenta e ritardata di quella dei livelli di 25 (OH) D ma utilizzando dosi di carico, avviene più rapidamente rispetto alla somministrazione quotidiana anche qualora si utilizzino dosaggi complessivamente equivalenti.²⁰

Per definire quale vitamina D (ergocalciferolo o colecalciferolo) sia più efficace nel ridurre il rischio di fratture, è necessario analizzare gli studi di confronto tra le due molecole. E' comunque da sottolineare il fatto che la supplementazione di vitamina D è stata eseguita nella quasi totalità degli studi disponibili con il colecalciferolo e in misura minore l'ergocalciferolo.

Uno studio di farmacocinetica su 20 volontari sani ha dimostrato che ergocalciferolo e colecalciferolo possiedono caratteristiche sovrapponibili per quanto riguarda l'assorbimento ed il picco sierico iniziale (primi 3 giorni), mentre l'AUC a 28 giorni della forma idrossilata (25(OH)D) è maggiore nei pazienti trattati con colecalciferolo (511.8 nmol/l vs 150.5 nmol/l $p < 0.002$). Il confronto delle AUC ottenute indica una maggior potenza ed una maggior durata d'azione a favore del colecalciferolo.¹⁵

Tra gli studi disponibili uno studio randomizzato condotto su 32 donne di età compresa tra 66 – 99 anni, con carenza di vitamina D, ha confermato i precedenti risultati: dopo la somministrazione di 300.000 UI di colecalciferolo (os o im) oppure di ergocalciferolo (os o im), le AUC a 3, 7, 30 e 60 giorni sono maggiori nelle pazienti trattate con colecalciferolo. Inoltre lo studio dimostra che la somministrazione per via orale è più efficace e con effetto più rapido di quella intramuscolare.¹⁶

E' inoltre necessario sottolineare che l'impiego di colecalciferolo è preferibile rispetto a calcitriolo e altri prodotti alfa-idrossilati in quanto hanno emivita più breve (poche ore), maggiore rischio di sovradosaggio e di intossicazione, necessitano di un monitoraggio periodico di calcemia e calciuria.

Infine occorre ricordare quanto riportato nel testo della NOTA AIFA 79 "Prima di avviare la terapia con i farmaci indicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati)".

Discussione:

Da una breve discussione dei dati presentati è emersa la decisione di inviare la richiesta di inserimento del principio attivo colecalciferolo in PTR.

Numerosi studi hanno documentato l'utilità della somministrazione di vitamina D per la prevenzione del rischio di frattura: la somministrazione di 800 UI/die di vitamina D associata a calcio in soggetti anziani e con deficit documentato si accompagna a una diminuzione significativa del rischio di fratture femorali e di fratture non vertebrali. La riduzione maggiore del rischio di frattura si verifica nei soggetti nelle condizioni basali più carenziali e con i maggiori incrementi nei livelli sierici di 25(OH)D in seguito al trattamento. Inoltre dal punto di vista farmacocinetico, il confronto delle AUC ottenute indica una maggior potenza ed una maggior durata d'azione a favore del colecalciferolo.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

alla luce delle evidenze disponibili, la CF AVEN ha espresso **PARERE FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR** del principio attivo colecalciferolo.

Bibliografia:

1. Dibase. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Tridelta. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. Allain TJ. et al. *Gerontology* 2003;49:273-278;
4. Holick MF. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630;
5. Lips P. *Advances in Nutritional Research*, Vol 9. New York: Plenum Press, 1994:151-165;
6. Webb AR. et al. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1075-1081;
7. Holick MF. et al. *Lancet* 1989;2: 1104-1105;
8. MacLaughlin J, Holick MF. *J Clin Invest* 1985;76:1536-1538.
9. Avenell A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227.DOI: 10.1002/14651858. CD000227.pub3
10. Boneen S. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415 – 1423

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

11. Tang BMP et al. *Lancet* 2007 ; 370 : 657 – 66
12. Sarah A. et al. Vitamin D: Bone and Beyond, Rationale and Recommendations for Supplementation. *Am J Med.* 2009; 122:793-802
13. Bishoff-Ferrari HA et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-561
14. Timpini A. et al. Vitamina D: risultati di uno studio osservazionale in età geriatrica. *Biochimica clinica* 2009, vol. 33, n. 6: 533 - 538
15. Armas LA. et al. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11):5387-91
16. Romagnoli E. et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3015-20
17. Premaor MO. et al. The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(6):603-8.
18. Giusti A. et al. A randomized trial of two different dosing regimens of cholecalciferol versus calcitriol in the management of secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency. *Bone, Volume 44, Supplement 2, 2009, Page S353*
19. Bacon CJ et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1407-15.
20. Ish-Shalom S. et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3430-5.

- **dabigatran etexilato** **PARERE SOSPESO**

Pradaxa® capsule 75 - 110 mg, classe SSN H RNRL (spec. Ematologo/Ortopedico); B01AE07

Richiesta inviata nell'aprile 2009 da:

Dr.ssa Maria Marinelli, U.O. Ortopedia e Traumatologia e Dr. Fabio Gazzotti, U.O. Anestesia e Rianimazione II dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena.

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata e le motivazioni alla base della richiesta sono le seguenti: "Il trattamento con dabigatran offre la possibilità di innovare il trattamento postoperatorio in chirurgia ortopedica maggiore garantendo il miglior bilanciamento tra efficacia clinica e sicurezza.

La via orale, senza necessità di controlli della coagulazione né titolazione dei dosaggi o adeguamento al peso del paziente, è una semplificazione importante nella gestione generale in fase di ricovero, per il personale infermieristico, e per il paziente e i familiari nella fase domiciliare".

- **rivaroxaban** **PARERE SOSPESO**

Xarelto® cpr riv. con film da 5 mg, classe SSN H RNRL (spec. Ematologo/Ortopedico); B01AX06

Richieste inviate nel novembre 2009 da:

- Prof. Guido Fanelli, U.O. Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
- Prof. Pietro Marengi, U.O. Ortopedia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
- Prof. Mario Pini, U.O. Medicina II P.O. Fidenza dell'AUSL di Parma
- Prof. Alberto Tassi, U.O. Anestesia e Rianimazione II e Dr.ssa Maria Marinelli, U.O. Ortopedia e Traumatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena.

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata e le motivazioni alla base delle richieste sono le seguenti "...i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, in particolare artroprotesi d'anca o di ginocchio, necessitano di una specifica profilassi tromboembolica, abitualmente effettuata con iniezioni s.c. di EBPM.

Rivaroxaban è un nuovo anticoagulante orale che inibisce in modo specifico il fattore Xa; si è dimostrato più efficace della terapia di riferimento nei 4 studi clinici RECORD di fase III".

Note della Segreteria Scientifica:

Trattandosi di principi attivi che possiedono la stessa via di somministrazione e la stessa indicazione registrata, la CF AVEN ha deciso di valutarli insieme.

Di seguito vengono riportate in sintesi le principali caratteristiche delle due molecole:

Nome commerciale	Dabigatran (PRADAXA) ¹	Rivaroxaban (XARELTO) ²
Formulazione e dosaggio in commercio	capsule 75 - 110 mg	Comprese rivestite con film da 5 mg
Indicazioni registrate	Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.	Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.
Classe SSN	RNRL (Ematologo / Ortopedico) classe H x conf. da 10 cps, 30 cps dispensabile in farmacia a carico del cittadino	RNRL (Ematologo / Ortopedico) classe H 5 cpr, 10 cpr, 30 cpr - classe C 100 cpr dispensabile in farmacia a carico del cittadino

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Procedura di autorizzazione	centralizzata EMA 18/03/2008	centralizzata EMA EU/1/08/472/008
Commercializz. in Italia	28/11/2008	16/07/2009
Posologia	220 mg/die Dose iniziale: 110 mg entro 1 - 4 ore dalla conclusione dell'intervento. Continuare dal giorno successivo con 220 mg/die per: - 28 - 35 giorni: anca; - 10 giorni: ginocchio	10 mg/die da iniziare 6 - 10 ore dopo l'intervento per: - 5 settimane: anca; - 2 settimane: ginocchio.
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina (Fattore II attivato). E' un profarmaco di piccole dimensioni molecolari: dopo somministrazione, è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato.	Inibitore diretto e altamente selettivo, dose-dipendente, del fattore Xa. Non inibisce la trombina (Fattore II attivato) e non è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Dabigatran e rivaroxaban sono nel PTR e per entrambi è stata prodotta una scheda di valutazione di cui si riportano le conclusioni:

- **DABIGATRAN**: "la CRF inserisce il dabigatran in PTR sulla base delle evidenze disponibili (ha dimostrato in 2 studi su 3 la non inferiorità rispetto a enoxaparina per efficacia e sicurezza nel ridurre il rischio di tromboembolia venosa e mortalità per qualsiasi causa) e sulla base della maggiore compliance del trattamento per via orale senza necessità di monitoraggio ematochimico";³

- **RIVAROXABAN**: "la CRF inserisce il rivaroxaban in PTR sulla base delle evidenze disponibili con cui ha dimostrato, in studi disegnati di non inferiorità (RECORD1, 3 e 4), una statisticamente significativa superiorità rispetto all'enoaparina nel ridurre il rischio dell'endpoint combinato: tromboembolia venosa, embolia polmonare e mortalità per qualsiasi causa, con un simile profilo di sicurezza e sulla base della maggior compliance del trattamento per via orale, senza la necessità di monitoraggio ematochimico".⁴

Per entrambi la CRF sottolinea che dabigatran e rivaroxaban "non sostituiscono le EBPM nella terapia di prevenzione degli eventi tromboembolici in chirurgia ortopedica. Le EBPM restano il trattamento di scelta per la prevenzione della TEV in pazienti in terapia anticoagulante orale (con fibrillazione atriale, protesi valcolari meccaniche) candidati ad interventi di chirurgia ortopedica".

Per quanto riguarda la profilassi della TEV in chirurgia ortopedica nei PTP dell'AVEN sono già presenti i principi attivi dalteparina 2.500 UI e 5.000 UI (valutata sovrapponibile ad enoxaparina nella profilassi della TEV in chirurgia generale ed ortopedica) e fondaparinux 2,5 mg.

E' stata predisposta una tabella di confronto con i trattamenti già disponibili, considerando i prezzi ottenuti con la Gara Farmaci aggiudicata da Intercent-ER nel 2009 per dalteparina e fondaparinux ed il prezzo ex factory per rivaroxaban e dabigatran:

p.a.	Posologia / die	Costo unitario	Costo di un trattamento
Rivaroxaban	10 mg	4,21 €	147 € (anca) - 59 € (ginocchio)
Dabigatran	110 mg x 2	4,43 €	155 € (anca) - 62 € (ginocchio)
Dalteparina	5.000 UI	0,72€	25 € (anca) - 10 € (ginocchio)
Fondaparinux	2,5 mg	1,88 €	66 € (anca) - 26 € (ginocchio)

Analisi delle evidenze disponibili:

DABIGATRAN: sono disponibili 4 RCT multicentrici, in doppio cieco, double-dummy, con le seguenti caratteristiche:

- uno studio di fase II di dose ranging (BISTRO II) condotto su 1.464 pazienti, ha confrontato differenti dosi di dabigatran verso enoxaparina, e ha consentito di individuare le dosi da impiegare negli studi successivi;⁷

- due RCT di non inferiorità, di fase III, su 2.076 pazienti sottoposti ad interventi di sostituzione totale del ginocchio (RE-MODEL) e su 3.494 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale d'anca (RE-NOVATE) trattati con dabigatran 220/die o 150 mg/die (iniziando con metà della dose da 1 a 4 ore dopo l'intervento) o con enoxaparina 40 mg/die (iniziando 12 ore prima dell'intervento). La durata della terapia è variata a seconda dell'intervento eseguito: 6 - 10 giorni per il ginocchio e 28 - 35 giorni per l'anca;^{8,9}

- 1 RCT di fase III, di supporto (RE-MOBILIZE) su 2.615 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale del ginocchio della durata di 12-15 giorni, trattati con enoxaparina 30 mg x 2/die (iniziando 12-24 ore dopo l'intervento anziché il giorno prima) oppure dabigatran 220/die o 150 mg/die (iniziando 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico anziché 1-4 ore).¹⁰

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'endpoint primario dei 3 RCT di fase III è un endpoint composito costituito dall'incidenza di episodi di TEV (EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e mortalità per tutte le cause.

Nei due studi RE-MODEL e RE-NOVATE è stata dimostrata la non inferiorità di dabigatran rispetto ad enoxaparina. Nello studio RE-MOBILIZE la non inferiorità di dabigatran rispetto ad enoxaparina non è stata dimostrata, per nessuno dei due dosaggi valutati.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, nei tre studi verso enoxaparina non sono emerse differenze statisticamente significative nel rischio emorragico. L'incidenza dei sanguinamenti maggiori (l'outcome di sicurezza) è stata di:

- nello studio RE-NOVATE: 2% e 1,3% con dabigatran 220 mg e 150 mg e dell'1,6% con enoxaparina; nei pazienti trattati con dabigatran due degli eventi emorragici maggiori (gastrointestinale e retroperitoneale) sono risultati fatali;⁸

- nello studio RE-MODEL: 1,5% e 1,3% vs. 1,3% con enoxaparina; la mortalità totale pari allo 0,1% sia con dabigatran che con enoxaparina;⁹

- nello studio RE-MOBOLIZE: 0,6% per entrambe le dosi di dabigatran e dell'1,4% con enoxaparina.¹⁰

Eventi coronarici acuti (angina instabile confermata, infarto miocardico e morte cardiaca) si sono verificati in 8 pazienti del gruppo dabigatran 220 mg, in 15 nel gruppo dabigatran 150 mg e in 13 nel gruppo enoxaparina 40 mg (NS).⁶

In caso di emorragia grave da sovradosaggio di dabigatran non esiste un antidoto che possa antagonizzarne gli effetti farmacodinamici.

RIVAROXABAN: l'efficacia è stata valutata mediante tre studi clinici facenti parte del programma sperimentale RECORD (REGulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the risk of DVT and PE). Obiettivo dei 3 RCT in doppio cieco, era dimostrare la non inferiorità di rivaroxaban 10 mg/die rispetto a enoxaparina 40 mg/die ed in caso di raggiungimento della non inferiorità, valutare la superiorità del rivaroxaban su enoxaparina.

Come per dabigatran, l'endpoint primario è composito ed è costituito dall'incidenza di episodi di TEV (EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e mortalità per tutte le cause in pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca (RECORD 1 e 2) o del ginocchio (RECORD 3).

Rivaroxaban 10 mg/die è stato iniziato 6 ore dopo l'intervento; enoxaparina 40 mg/die 12 ore prima dell'intervento.

Esiste anche lo studio RECORD 4, non incluso nel dossier EMA in quanto concluso dopo la presentazione della domanda di registrazione, che ha lo stesso disegno del RECORD 3, ma che ha impiegato differenti dosaggi di enoxaparina (30 mg x2/die a partire da 12 ore prima dell'intervento).

RECORD 1: 4.541 pazienti sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban oppure enoxaparina per 31-39 giorni. Lo studio ha inizialmente dimostrato la non inferiorità del trattamento sperimentale rispetto al controllo in una analisi per protocollo su 3.029 pazienti. Nella successiva analisi condotta sulla popolazione modified intent to treat (3.153 pz), rivaroxaban ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa nel ridurre l'incidenza di eventi primari del -2,6% (IC 95%, - 3,7 a -1,5; $p < 0,001$); tra i due gruppi non sono emerse differenze significative nella incidenza di mortalità (0,3% vs. 0,3%), delle EP non fatali (0,3% vs. 0,1%) e degli eventi tromboembolici sintomatici, comprendenti TVP (prossimali o distali) ed EP fatali e non (0,3% vs. 0,5%)¹³

RECORD 2: 2.509 pazienti candidati ad un intervento di sostituzione d'anca sono stati randomizzati a rivaroxaban per 35 giorni (± 4) oppure ad enoxaparina per 12 giorni (± 2). Nella popolazione modified intent to treat (1.733 pz) l'incidenza di TEV per rivaroxaban è stata del 2,0% (IC 95%, 1,2 - 3,1%) vs 9,3% (IC 95%, 7,5 - 11,5%) per enoxaparina. La differente durata dei trattamenti non ha permesso quindi di confermare la superiorità del rivaroxaban e per questo motivo l'EMA ha considerato lo studio Record 2 come di supporto.¹⁴

RECORD 3 e RECORD 4: i 2 RCT di non inferiorità hanno arruolato rispettivamente 2.531 e 3.148 pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 ± 2 giorni e la valutazione degli esiti è avvenuta in un periodo compreso tra i 13 e i 17 giorni dopo l'intervento. Nel RECORD 3, l'incidenza di TEV totali è stata 9,6% con rivaroxaban e 18,9% con enoxaparina;¹⁵ nel RECORD 4 6,9% contro 10,1%. In entrambi gli studi, la differenza nell'endpoint composito è risultata statisticamente significativa a favore di rivaroxaban. L'analisi dei singoli esiti dell'endpoint mostra come non vi siano differenze significative nel numero dei decessi (0% e 0,2% con rivaroxaban vs 0,8% e 0,3% con enoxaparina) e nelle EP non fatali (0% e 0,5% vs. 0,5% e 0,8%).¹⁶

L'incidenza delle TVP sintomatiche (prossimali o distali, EP fatali e non) è stata inferiore e significativa con rivaroxaban nel RECORD 3 (0,7% vs 2,0%, $p = 0,005$), statisticamente non significativa nel RECORD 4 (0,7% vs 1,2%).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, negli studi di confronto la differenza nelle percentuali degli eventi avversi non ha superato l'1%.¹¹ L'incidenza di emorragie maggiori non è stata statisticamente significativa tra rivaroxaban ed enoxaparina: 0,3% vs. 0,1% (RECORD 1), 0,1% vs. 0,1% (RECORD 2), 0,6% vs. 0,5% (RECORD 3) e 0,7% vs. 0,3% (RECORD 4).^{4,12} In caso di emorragia grave da sovradosaggio di rivaroxaban non esiste un antidoto che possa antagonizzarne gli effetti farmacodinamici.

L'8,5% dei pazienti trattati con rivaroxaban ha presentato valori di creatininemia superiori alla norma contro il

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

6,6% dei pazienti trattati con enoxaparina.¹² I casi di iperammoniemia sono risultati anch'essi più frequenti con rivaroxaban (8,5% vs 6,4%). Secondo il rapporto dell'EMA, la nefrotossicità del rivaroxaban resta da chiarire; la scheda tecnica raccomanda di usare il farmaco con cautela nei pazienti con clearance della creatinina da 15 a 29 ml/min e ne sconsiglia l'uso in pazienti con clearance < 15 ml/min.²

E' stato infine reperito un documento di Health Technology Assessment elaborato dall'Agenzia Sanitaria Canadese nel 2009, in cui vengono confrontati i due farmaci sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza.¹⁷

Nel confronto degli studi registrativi disponibili per dabigatran e rivaroxaban vengono evidenziati numerosi limiti; di seguito si riportano i principali:

- negli studi del dabigatran RE-NOVATE, RE-MODEL e RE-MOBILIZE i margini di non inferiorità sono piuttosto ampi e differenti (7,7% nel RE-NOVATE, 9,2% negli studi RE-MODEL e RE-MOBILIZE); inoltre per l'analisi di efficacia è stata impiegata la popolazione MITT e non la PP come sarebbe più corretto fare negli studi di non inferiorità;
- la definizione di emorragie maggiori è differente tra gli studi disponibili per dabigatran e rivaroxaban e pertanto il confronto dei dati di sicurezza è difficile. Negli studi RECORD sono stati esclusi dalla definizione di emorragie maggiori i sanguinamenti del sito chirurgico (a meno che non richiedessero reintervento o fossero fatali) e questo potrebbe aver determinato una sottostima del rischio attribuibile al rivaroxaban dato che negli studi di fase II più dell'80% di tutti i sanguinamenti maggiori postoperatori sono avvenuti nel sito chirurgico;
- negli studi sopradescritti sia per dabigatran sia per rivaroxaban sono stati esclusi i pazienti con insufficienza renale grave, insufficienza epatica grave, o con alto rischio di sanguinamenti. Lo scarso numero di pazienti con precedente TEV, di età > 75 anni o con peso corporeo ai limiti prestabiliti dagli studi limita la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica quotidiana;
- il periodo di follow-up di tre mesi dopo l'intervento chirurgico non consente di avere a disposizione dei dati riguardo alla sicurezza a lungo termine di rivaroxaban e dabigatran.

Sulla base dei risultati degli studi di fase III disponibili per rivaroxaban e dabigatran, il documento HTA canadese conclude che il Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) ha raccomandato l'impiego di rivaroxaban - e non di dabigatran - nella profilassi del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

1. sulla base dei dati sopradescritti dabigatran e rivaroxaban hanno dimostrato negli studi di non inferiorità eseguiti di essere non inferiori a enoxaparina nella prevenzione della TEV in chirurgia ortopedica programmata di sostituzione di ginocchio e anca;
2. non esistono studi di confronto diretto tra i due farmaci e quindi il confronto indiretto tra di essi va valutato con le dovute cautele. Dall'analisi dei dati disponibili, le evidenze a favore del rivaroxaban sembrerebbero essere più robuste in quanto pur in ambito di studi di non inferiorità è stata dimostrata la superiorità verso l'enoxaparina; superiorità che risulta dimostrata anche in confronto al regime di enoxaparina 30 mg x 2/die;
3. il breve follow-up (3 mesi) non permette una completa valutazione circa il profilo di sicurezza a lungo termine (dati estrapolabili per il dabigatran dallo studio ReLy) di questa nuova classe di farmaci innovativi per i quali non esistono altri dati a cui fare riferimento;
4. nello scenario postoperatorio per interventi di sostituzione di anca e di ginocchio e per il breve periodo di trattamento per ora necessario, la somministrazione orale non è certo che garantisca una maggiore compliance da parte dei pazienti;
5. è difficile individuare il ruolo in terapia di questi due farmaci rispetto agli standard attuali e quindi in quali pazienti tali farmaci debbano andare a sostituire le eparine a basso peso molecolare o il fondaparinux;
6. il costo della terapia con rivaroxaban e dabigatran è notevolmente più elevato del costo della terapia con dalteparina o fondaparinux.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse dalla discussione, la CF AVEN decide di **SOSPENDERE** il parere relativo all'inserimento in PT AVEN di rivaroxaban e dabigatran per poter approfondire ulteriormente le evidenze a supporto di questi principi attivi e cercare di definirne il ruolo in terapia rispetto alle alternative già disponibili (dalteparina e fondaparinux) considerando che comunque esistono a disposizione dei clinici trattamenti di provata efficacia da utilizzare in attesa della decisione finale.

Bibliografia:

1. Pradaxa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Xarelto. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. Dabigatran. Scheda del farmaco prodotta dalla CRF (ottobre 2009)
4. Rivaroxaban. Scheda del farmaco prodotta dalla CRF (ottobre 2009)
5. Pradaxa. European Public Assessment Report (EPAR)
6. Dabigatran etexilate. IsF 02/2009
7. Eriksson BI et al. for the BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103-11.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

8. Eriksson BI et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949-56.
9. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement; the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2178-8
10. Ginsberg JS et al. for the RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 124:1-9.
11. Xarelto. European Public Assessment Report (EPAR)
12. Rivaroxaban. IsF 02/2009
13. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *NEJM* 2008; 358:2765-75.
14. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372:31-9.
15. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *NEJM* 2008; 358:2776-86.
16. Turpie AG et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *Lancet* 2009; 373:1673-80.
17. CADTH: Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. 2009 disponibile al sito <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/908>

III. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

Non sono attualmente disponibili nuovi documenti prodotti dalla CRF rispetto a quelli presentati nella riunione della CF AVEN del 26 gennaio us.

VI. Presentazione dei dati complessivi dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica

Sono stati rapidamente presentati i dati complessivi del censimento dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica; la CF AVEN ha deciso di inviarli alle Direzioni Sanitarie delle Aziende Sanitarie AVEN: in questo modo potranno essere condivise le eventuali iniziative tese a uniformare i comportamenti prescrittivi.

La riunione si chiude alle 18.30

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.